

JENIS – JENIS EFEK SAMPING PENGobatan OAT DAN ART PADA PASIEN DENGAN KOINFEKSI TB/HIV DI RSUP dr. KARIADI

Josephine Natalie¹, Fathur Nur Kholis², Dwi Ngestiningsih³

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang - Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang : Tuberkulosis (TB) di Indonesia masih menduduki peringkat kedua di dunia dan merupakan penyebab utama kematian pada orang dengan HIV AIDS (ODHA). Untuk menurunkan risiko kematian pada pasien koinfeksi TB/HIV, *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan regimen anti TB berbasis rifampisin dan regimen antiretroviral berbasis efavirenz sebagai terapi lini pertama. Penggunaan bersama kedua regimen ini menyebabkan *high pill burden*, peningkatan risiko interaksi obat, dan efek samping yang tumpang tindih.

Tujuan : Mengetahui frekuensi dan jenis-jenis efek samping pengobatan OAT dan ART serta karakteristik pasien yang mengalami kejadian efek samping di RSUP dr.Kariadi Semarang.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan metode *cross sectional*. Sampel diperoleh dari data catatan medik pasien dengan koinfeksi TB/HIV yang menjalani rawat inap dan rawat jalan yang termasuk dalam kriteria inklusi di RSUP dr.Kariadi Semarang pada tahun 2013-2015. Analisis data menggunakan uji *chi square* dan rasio prevalensi.

Hasil : Sebanyak 90 rekam medis menjadi sampel penelitian. Kejadian efek samping obat terjadi pada 21 pasien (23,3%) dan efek samping yang ditemukan antara lain gejala gastrointestinal (10%), hepatotoksitas (6,7%), kelainan hematologik (6,7%), kelainan neuropsikiatri (5,6%), kelainan kulit (4,5%), neuropati perifer (2,2%), dan lipodistrofi (1,1%). Lama pengobatan kurang dari 6 bulan merupakan faktor risiko efek samping obat ($p=0,000$).

Kesimpulan : Efek samping pada pengobatan OAT dan ART yang ditemukan adalah gejala gastrointestinal, hepatotoksitas, kelainan hematologik, kelainan neuropsikiatri, kelainan kulit, neuropati perifer, dan lipodistrofi. Lama pengobatan kurang dari 6 bulan merupakan faktor risiko efek samping obat.

Kata kunci : Koinfeksi TB/HIV, OAT, ART, efek samping, lama pengobatan

ABSTRACT

TYPES OF ADVERSE REACTIONS OF ANTITUBERCULOSIS AND ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN PATIENTS COINFECTED WITH TB/HIV IN dr.KARIADI GENERAL HOSPITAL

Background : Tuberculosis (TB) in Indonesia is still ranked 2nd in the world and is a major cause of death in people living with HIV AIDS (PLWHA). To reduce the risk of death in patients coinfectd with TB/HIV, *World Health Organization* (WHO) recommends rifampycin-based regimen and efavirenz-based regimen as first-line therapy. The joint use of both these regimens lead to high pill burden, increased risk of drugs interactions, and overlapping toxicity.

Aim : To determine the frequency and types of adverse events related to antituberculosis and antiretroviral treatment and characteristics of patient experiencing adverse events in dr.Kariadi General Hospital Semarang.

Method : This was a descriptive analytic research with cross sectional design. Samples were obtained from medical records of patients coinfectd with TB / HIV who was hospitalized and underwent outpatient treatment which were included in inclusion criteria in dr.Kariadi General Hospital Semarang in 2013-2015. The data was analyzed by chi square test and prevalence ratio.

Results : A total of 90 medical records included in the study. The incidence of adverse drug reaction occurred in 21 patients (23,6%) and the adverse events were gastrointestinal symptoms (10,1%), hepatotoxicity (6,7%), hematologic disorders (6,7%) , neuropsychiatric disorders (5,6%), skin disorders (4,5%), peripheral neuropathy (2,2%), and lipodystrophy (1,1%). Duration of treatment less than 6 months was a risk factor for adverse drug reaction ($p = 0,000$).

Conclusion : Adverse events of antituberculosis and antiretroviral treatment found were gastrointestinal symptoms, hepatotoxicity, hematologic disorders, neuropsychiatric disorders, skin disorders, peripheral neuropathy, and lipodystrophy. Duration of treatment less than 6 months was a risk factor for adverse drug reaction.

Keywords : TB/HIV coinfection, antituberculosis drugs, antiretroviral treatment, adverse drug reaction, duration of treatment

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan *Mycobacterium tuberculosis*, yang dapat menyerang berbagai organ, terutama paru-paru.¹ Penyakit ini masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Pada tahun 2014, diperkirakan terdapat 9,6 juta kasus baru. Asia Tenggara dan daerah Pasifik Barat menyumbang sebanyak 58% dari seluruh kasus TB dunia pada tahun 2014. India, Indonesia, dan Cina memiliki jumlah kasus terbesar (secara berturut-turut 23%, 10%, dan 10%) dari total kasus TB secara global.²

Berdasarkan perkiraan beban epidemiologik TB (*estimated epidemiological burden of TB*) pada tahun 2014, jumlah mortalitas, prevalensi, dan insidensi TB di Indonesia menduduki peringkat kedua setelah India. Prevalensi dan insidensi TB di Indonesia masing-masing sebanyak 647 dan 399 kasus per 100.000 populasi. Sekarang diperkirakan terdapat 1 juta kasus TB baru per tahun di Indonesia, yang jumlahnya meningkat dua kali lipat dibandingkan estimasi sebelumnya dengan mortalitas mencapai 100.000.²

Orang dengan HIV/AIDS (ODHA) lebih rentan terhadap infeksi dan komorbiditas lainnya.³ Pada tahun 2014, diperkirakan 1,2 juta orang (12%) dari 9,6 juta orang yang

menderita TB di seluruh dunia adalah HIV positif. Di Indonesia, prevalensi pasien TB dengan HIV positif dan mortalitasnya berturut-turut sebanyak 6,2% dan 8,5 per 100.000 populasi (2014).² Tuberkulosis merupakan penyebab utama kematian pada ODHA.³

Regimen anti TB berbasis rifampisin dan regimen antiretroviral berbasis efavirenz merupakan terapi lini pertama untuk pasien koinfeksi TB/HIV. Penggunaan bersama kedua regimen ini menyebabkan *high pill burden*, peningkatan risiko interaksi obat, dan efek samping yang tumpang tindih.^{4,5}

Penelitian sebelumnya membandingkan kejadian efek samping obat antara pasien TB dengan dan tanpa koinfeksi HIV. Diperoleh kejadian efek samping obat yang serius lebih umum ditemukan pada pasien dengan koinfeksi TB/HIV dengan efek samping utama yang ditemukan ialah neuropati perifer dan muntah persisten.⁶

Penelitian lainnya yang dilakukan di Afrika Selatan mendeskripsikan profil efek samping pada pasien *multidrug resistant tuberculosis* (MDR-TB) dengan HIV. 80,6% pasien mengalami kejadian efek samping dan efek samping yang ditemukan antara lain kehilangan pendengaran (28,7%); neuropati perifer (23,2%); diare, mual, dan muntah (20,5%); artralgia (15,9%); ruam dan efek dermatologi (tidak termasuk sindroma Steven Johnson) (14%); nyeri abdomen dan dispepsia (10,3%); psikosis dan konfusi (8,3%).⁷

Penelitian serupa yang pernah dilakukan di Mumbai, India yang mendeskripsikan kejadian efek samping dan derajatnya pada pasien MDR-TB dengan koinfeksi HIV yang menjalani pengobatan dengan OAT lini kedua dan ART. Hasilnya, sebanyak 71%, 63%, dan 40% pasien mengalami efek samping ringan, sedang, dan berat; efek samping yang ditemukan adalah gejala gastrointestinal (45%), neuropati perifer (38%), hipotiroidisme (32%), simptom psikiatri (29%), dan hipokalemia (23%).⁸

Tidak ada penelitian maupun data mengenai jenis-jenis efek samping pengobatan OAT dan ART pada pasien dengan koinfeksi TB/HIV di Indonesia, sehingga hal ini menggugah penulis untuk meneliti jenis-jenis efek samping pengobatan OAT dan ART, terutama di RSUP dr.Kariadi serta menentukan faktor-faktor risiko yang berperan dalam kejadian efek samping obat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan desain *cross sectional*, yang dilakukan pada bulan Maret-Juni 2016 di instalasi rekam medis RSUP dr.Kariadi. Populasi terjangkau ialah pasien dengan koinfeksi TB/HIV di RSUP dr. Kariadi dengan kriteria inklusi subjek penelitian adalah pasien yang terdiagnosis HIV dan menderita TB serta menjalani pengobatan OAT dan ART; rekam medis pasien yang mencantumkan data mengenai usia pasien, jenis kelamin, indeks massa tubuh, jumlah sel CD4, manifestasi penyakit TB, stadium klinik HIV/AIDS, koinfeksi dengan hepatitis B atau C, dosis OAT yang digunakan, regimen pengobatan HIV/AIDS, dan lama pengobatan.

Pengumpulan data dilakukan dengan mencatat variabel penelitian dari data rekam medik pasien di RSUP Dr.Kariadi Semarang periode 2013 – 2015. Data yang terkumpul kemudian dilakukan analisis univariat yang hasilnya bersifat distributif frekuensi dan besar risiko kejadian efek samping obat dianalisis dengan uji *chi square* dan rasio prevalensi.

HASIL PENELITIAN

Analisis deskriptif

Karakteristik demografi pasien menunjukkan dari 90 rekam medis pasien yang menjadi sampel penelitian, 66 orang (73,3%) berjenis kelamin pria dan 24 orang (26,7%) berjenis kelamin wanita. Sebagian besar pasien berasal dari kelompok usia kurang dari 60 tahun, terbanyak berada kelompok rentang usia produktif (31-40 tahun). Sebanyak 51,3% pasien (41 orang) yang menjalani pengobatan OAT dan ART termasuk kategori *underweight*. Berdasarkan tingkat imunodefisiensi, 94,4% (85 orang) pasien dikategorikan imunodefisiensi berat saat mendapatkan terapi, dan hal ini dikonfirmasi pada stadium HIV yang diderita, dimana pada 90 pasien yang diteliti semuanya berada pada stadium HIV 3 dan 4; serta manifestasi TB, yakni sebanyak 63 pasien (70%) menderita TB paru BTA negatif.

Dari 90 pasien yang menjadi sampel penelitian, hanya terdapat 5 orang yang mengalami koinfeksi: 4 orang dengan koinfeksi hepatitis B (4,5%) dan 1 orang dengan koinfeksi hepatitis C (1,1%). 97,8% pengobatan OAT lini pertama yang dijalani pasien menggunakan dosis obat yang optimal dan ART yang digunakan pada terapi ialah lini pertama. Sebagian besar (67,8%) pasien telah menjalani pengobatan selama 6 – 8 bulan dan 32,6% (29 orang) sisanya menjalani pengobatan kurang dari 6 bulan.

Kejadian efek samping hanya ditemukan pada sebagian kecil pasien, yakni 21 orang (23,6%) dari 90 pasien. Efek samping berupa gejala gastrointestinal seperti mual, muntah, nyeri perut, dan diare merupakan efek samping yang paling banyak ditemukan (10%); sedangkan lipodistrofi merupakan efek samping yang paling sedikit, hanya ditemukan pada 1 orang dengan persentase 1,1%. Tidak ditemukan efek samping berupa gangguan ginjal, gangguan pendengaran dan keseimbangan (ototoksisitas), neuritis retrobulber, maupun IRIS pada penelitian.

Tabel 1. Distribusi pasien dengan koinfeksi TB/HIV di RSUP dr.Kariadi Semarang periode 2013-2015 (n = 90)

Variabel	Jumlah	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Pria	66	73,3
Wanita	24	26,7
Usia		
≤20 tahun	0	0
21 – 30 tahun	23	25,6
31 – 40 tahun	37	41,1
41 – 50 tahun	15	16,7
51 – 60 tahun	13	14,4
>60 tahun	2	2,2
Indeks massa tubuh (IMT)*		
<i>Underweight</i>	41	51,3
Normal	34	42,5
Pre obesitas	5	6,3
Obesitas	0	0
Imunodefisiensi**		
Berat	85	94,4
Sedang	3	3,3
Ringan	2	2,2
Tidak ada	0	0
Manifestasi TB		
TB paru BTA (+)	13	14,4
TB paru BTA (-)	63	70
TB ekstra paru	5	5,6

TB paru dan ekstra paru	9	10
Stadium HIV		
Stadium 1	0	0
Stadium 2	0	0
Stadium 3	62	68,9
Stadium 4	28	31,1
Koinfeksi		
Hepatitis B	4	4,5
Hepatitis C	1	1,1
Tidak ada	85	94,4
OAT		
Dosis optimal	88	97,8
Dosis tidak optimal	2	2,2
ART		
Lini 1	90	100
Bukan lini 1	0	0
Lama pengobatan		
<6 bulan	29	32,2
6 – 8 bulan	61	67,8
>8 bulan	0	0
Efek samping***	21	23,3
Neuropati perifer	2	2,2
Hepatotoksisitas	6	6,7
Gejala gastrointestinal	9	10
Kelainan kulit	4	4,4
Kelainan neuropsikiatri	5	5,6
Gangguan ginjal	0	0
Ototoksisitas	0	0
Kelainan hematologik	6	6,7
Neuritis retrobulber	0	0
Lipodistrofi	1	1,1
IRIS	0	0

*) Jumlah sampel <90 karena ada rekam medis yang tidak mencantumkan informasi mengenai tinggi badan dan berat badan; **) Tidak semua data rekam medis mencantumkan jumlah sel CD4, sehingga tingkat imunodefisiensi pasien ditentukan berdasarkan stadium klinik HIV; **) Pasien dapat mengalami lebih dari 1 (satu) efek samping obat

Faktor-faktor risiko kejadian efek samping pada pengobatan OAT dan ART

Tabel 2 merangkum hubungan variabel dependen dengan kejadian efek samping obat. Variabel lama pengobatan dengan kejadian efek samping bermakna secara statistik, sedangkan variabel lainnya: jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh, imunodefisiensi, manifestasi TB, stadium HIV, dan dosis OAT yang digunakan bukan merupakan faktor risiko kejadian efek samping obat.

Tabel 2. Faktor risiko terkait kejadian efek samping obat

Variabel	Efek samping		Nilai p	RP (95% CI)
	Ada (%)	Tidak ada (%)		
Jenis kelamin			0,735	1,164 (0,478 – 2,830)
Pria	16 (17,8)	50 (55,6)		
Wanita	5 (5,6)	19 (21,1)		
Usia			1,000	—**
<60 tahun	21 (23,3)	67 (74,4)		
>60 tahun	0 (0)	2 (2,2)		
IMT				
<i>Underweight</i>	10 (12,5)	31 (38,8)	0,890	1,057 (0,481 – 2,321)
Normal	9 (11,3)	25 (31,3)	0,623	1,218 (0,556 – 2,667)
Pre obesitas	0 (0)	5 (6,3)	0,332	—**
Imunodefisiensi			1,000	1,176 (0,196 – 7,078)
Berat	20 (22,2)	65 (72,2)		
Tidak berat	1 (1,1)	4 (4,4)		
Manifestasi TB				
TB paru BTA (+)	2 (2,2)	12 (12,2)	0,725	0,623 (0,164 – 2,365)
TB paru BTA (-)	18 (20)	45 (50)	0,073	2,571 (0,826 – 8,009)
TB ekstra paru	0 (0)	5 (5,6)	0,587	—**
TB paru dan ekstra paru	1 (1,1)	8 (8,9)	0,679	0,450 (0,068 – 2,969)
Stadium HIV			0,173	1,919 (0,711 – 5,184)

Stadium 3	17 (18,9)	45 (50)		
Stadium 4	4 (4,4)	24 (26,7)		
Koinfeksi			0,587	—**
Ada	0 (0)	5 (5,6)		
Tidak ada	21 (23,3)	64 (71,1)		
OAT			1,000	—**
Dosis optimal	21 (23,3)	67 (74,4)		
Dosis tidak optimal	0 (0)	2 (2,2)		
Lama pengobatan			0,000*	—**
<6 bulan	21 (23,3)	8 (8,9)		
6 – 8 bulan	0 (0)	61 (67,8)		

*) $p < 0,05$ bermakna secara statistik; **)rasio prevalensi tidak dapat dihitung karena adanya nilai nol (0) pada sel

Tabel 3 menyajikan distribusi pasien dengan lama pengobatan kurang dari 6 bulan berdasarkan fase pengobatan TB, yakni fase intensif (≤ 2 bulan) dan fase lanjutan (> 2 bulan) serta hubungannya dengan kejadian efek samping obat.

Tabel 3. Distribusi pasien dengan lama pengobatan <6 bulan (n=29) berdasarkan fase pengobatan TB.

Fase pengobatan	Efek samping		Nilai p	RP (95% CI)
	Ada (%)	Tidak ada (%)		
Fase intensif	17 (58,6)	8 (27,6)	0,552	0,680 (0,520 – 0,890)
Fase lanjutan	4 (13,8)	0 (0)	0,552	1,471 (1,124 – 1,924)

PEMBAHASAN

Sebanyak 21 pasien (23,3%) dari 90 pasien dengan koinfeksi TB-HIV mengalami kejadian efek samping pada pengobatan OAT dan ART. Dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh RAM Breen *et al* (2006) dan Natalie Lorent *et al* (2011) dimana didapatkan kejadian efek samping sebanyak 40% (63 dari 156 pasien) dan 35% (58 dari 167 pasien), persentase kejadian efek samping di RSUP dr.Kariadi Semarang terbilang rendah. Maka dapat dikatakan bahwa OAT dan ART yang digunakan pada pengobatan koinfeksi TB-HIV relatif aman.

Efek samping yang paling banyak ditemukan ialah gejala gastrointestinal (10%) berupa mual, muntah, nyeri perut, dan diare. Hasil ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa muntah merupakan efek samping yang paling banyak ditemukan (dengan persentase 30%) pada pasien koinfeksi TB-HIV yang menjalani pengobatan OAT dan ART lini pertama⁹ dan hasil penelitian yang dilakukan di Mumbai, India yang menyatakan gejala gastrointestinal menduduki urutan pertama (45%) dalam kejadian efek samping obat.⁸ Namun hasil ini berbeda dari penelitian yang dilakukan oleh RAM Breen *et al*, dimana neuropati perifer merupakan efek samping yang paling banyak ditemukan (14%), sedangkan muntah persisten dan hepatotoksisitas menduduki urutan kedua dan ketiga dengan persentase yang sama, yaitu 20%.⁶ Efek samping berikutnya yang ditemukan antara lain hepatotoksisitas (6,7%), kelainan hematologik seperti anemia, trombositopenia, dan eosinofilia (6,7%), kelainan neuropsikiatri (5,6%), kelainan kulit (4,4%), neuropati perifer (2,2%), dan lipodistrofi (1,1%). Diduga efek samping berupa kelainan neuropsikiatri disebabkan oleh efavirenz, sedangkan lipodistrofi disebabkan oleh ARV golongan NRTI. Efek samping berupa gejala gastrointestinal, hepatotoksisitas, kelainan hematologik, kelainan kulit, dan neuropati perifer diduga merupakan efek samping yang timbul dari hasil interaksi antara OAT dan ART.

Berdasarkan hasil uji statistik, variabel jenis kelamin ($p=0,735$), usia ($p=1,000$), indeks massa tubuh (*underweight*, normal, pre obesitas berturut-turut: $p=0,890$; $p=0,623$; $p=0,332$) tingkat imunodefisiensi ($p=1,000$), manifestasi TB yang timbul (TB paru BTA positif, TB paru BTA negatif, TB ekstra paru, TB paru dan ekstra paru berturut-turut: $p=0,725$; $p=0,073$; $p=0,587$; $p=0,679$), stadium klinik HIV ($p=0,173$), koinfeksi ($p=0,587$), dan dosis OAT yang digunakan ($p=1,000$) tidak bermakna terhadap kejadian efek samping obat. Maka, dapat diinterpretasikan bahwa variabel jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh, tingkat imunodefisiensi, manifestasi TB, koinfeksi dengan hepatitis B atau hepatitis C, dan dosis OAT yang digunakan bukan merupakan faktor risiko kejadian efek samping obat. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa kejadian efek samping obat tidak berbeda secara signifikan antara pria dan wanita, atau pada usia ≤ 36 tahun dan lebih tua ($p=0,45$ dan $p=0,80$), serta tidak ada perbedaan secara signifikan antara pasien yang mengalami TB paru atau ekstra paru terhadap efek samping obat.⁸ Namun, hasil ini tidak

sesuai dengan hasil penelitian Haregewoin Bezu *et al* (2014) dan Khushboo Ambreen *et al* (2014) yang menunjukkan bahwa kejadian efek samping obat cenderung terjadi wanita^{10,11}; demikian pula dengan penelitian E Jong *et al* (2013) di Afrika Selatan yang menyatakan koinfeksi dengan hepatitis B maupun hepatitis C meningkatkan risiko timbulnya DILI.¹²

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa tingkat imunodefisiensi berat dengan jumlah sel CD4 yang rendah sebelum memulai terapi merupakan prediktor kejadian IRIS paradoksikal,¹³ namun hal tersebut bertentangan dengan hasil yang didapatkan pada penelitian ini, dimana tingkat imunodefisiensi bukan merupakan faktor risiko kejadian efek samping obat.

Nilai rasio prevalensi (RP) untuk variabel usia, pre obesitas, TB ekstra paru, koinfeksi, dosis OAT, dan lama pengobatan tidak dapat dihitung. Sedangkan nilai RP untuk variabel jenis kelamin (1,164), indeks massa tubuh (*underweight* dan normal; 1,057 dan 1,218), tingkat imunodefisiensi (1,176), manifestasi TB (TB paru BTA positif, TB paru BTA negatif, TB paru dan ekstra paru berturut-turut: 0,623; 2,571; 0,450), dan stadium klinik HIV (1,919) diabaikan karena tidak signifikan terhadap kejadian efek samping obat. Variabel lama pengobatan bermakna secara statistik terhadap kejadian efek samping obat ($p=0,000$). Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya, yang mengatakan efek samping lebih mungkin terjadi pada 6 bulan pertama pengobatan.¹⁴ Variabel regimen ART tidak dapat dilakukan pengolahan data karena seluruh sampel penelitian ($n=90$) menggunakan terapi antiretroviral lini pertama (variabel dianggap konstan).

Untuk mengidentifikasi kemungkinan kombinasi OAT yang menyebabkan kejadian efek samping, peneliti mengelompokkan pasien yang mengalami efek samping obat berdasarkan fase pengobatan TB (fase intensif dan fase lanjutan). Dari tabel 7 didapatkan sebanyak 17 dari 21 pasien yang mengalami kejadian efek samping berada pada fase intensif, sehingga diduga efek samping yang timbul disebabkan oleh kombinasi OAT yang terdiri dari RHZE. Hal ini mungkin disebabkan karena banyaknya jenis obat yang dikonsumsi, sehingga terjadi peningkatan interaksi obat dan karenanya menghasilkan toksisitas yang lebih tinggi apabila dibandingkan dengan pengobatan TB pada fase lanjutan, dimana hanya digunakan kombinasi 2 obat yaitu rifampisin dan INH (RH). Setelah dilakukan uji statistik untuk melihat asosiasi dengan efek samping, diperoleh nilai p untuk kedua fase pengobatan adalah $p=0,552$, maka fase pengobatan tidak berhubungan dengan kejadian efek samping. Nilai rasio

prevalensi untuk fase intensif dan fase lanjutan adalah 0,680 dan 1,471, maka dapat diinterpretasikan pasien yang menjalani pengobatan TB fase intensif memiliki peluang 0,680 kali lebih besar terhadap kejadian efek samping dan pasien yang berada pada fase lanjutan memiliki peluang 1,471 lebih besar terhadap kejadian efek samping. Dengan kata lain, berdasarkan uji statistik, peluang kejadian efek samping lebih besar pada fase lanjutan dibandingkan fase intensif.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Jenis-jenis efek samping yang ditemukan pada penelitian ini antara lain: gejala gastrointestinal (10%), hepatotoksitas (6,7%), kelainan hematologik (6,7%), kelainan neuropsikiatri (5,6%), kelainan kulit (4,4%), neuropati perifer (2,2%), dan lipodistrofi (1,1%). Lama pengobatan kurang dari 6 bulan merupakan faktor risiko kejadian efek samping obat, sedangkan jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh, tingkat imunodefisiensi, manifestasi TB, stadium klinik HIV, koinfeksi bukan merupakan faktor risiko kejadian efek samping obat. Diduga kombinasi OAT penyebab kejadian efek samping ialah RHZE.

Saran

Bagi pasien koinfeksi TB/HIV yang menjalani pengobatan OAT dan ART, diharapkan lebih waspada selama 6 bulan pertama pengobatan terhadap kejadian efek samping obat. Bagi para klinisi, disarankan untuk mengedukasi pasien mengenai kemungkinan kejadian efek samping yang dapat timbul selama pengobatan sehingga pasien dapat mengenali kejadian efek samping dan mendapatkan intervensi secara dini; serta waspada terhadap kejadian efek samping obat pada pasien yang dapat mempengaruhi *outcome* terapi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr.Fathur Nur Kholis, SpPD dan dr.Dwi Ngestiningsih, M.Kes, SpPD selaku dosen pembimbing penulis, Direktur Utama dan bagian diklat RSUP dr.Kariadi yang telah memberikan izin bagi penulis untuk melakukan penelitian, petugas instalasi rekam medis rawat inap dan rawat jalan di RSUP dr.Kariadi, serta pihak lain yang atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung telah berperan dalam kelancaran penyusunan laporan hasil karya tulis ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Tuberkulosis: Temukan, Obati Sampai Sembuh. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2015.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015, 20th Edition. Geneva (Swiss): World Health Organization; 2015.
3. World Health Organization. Global Update on the Health Sector Response to HIV, 2014. Geneva (Swiss): World Health Organization; 2014.
4. Padmapriyadarsini C, Narendran G, Swaminathan S. Diagnosis & Treatment of Tuberculosis in HIV Co-infected Patients. *Indian J Med Res.* 2011;134(6):850-865.
5. Regazzi M, Carvalho AC, Villani P, Matteelli A. Treatment Optimization in Patients Co-Infected with HIV and Mycobacterium tuberculosis Infections: Focus on Drug-Drug Interactions with Rifamycins. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(6):489-507.
6. Breen RAM, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Schwenk A, Holmes W, et al. Adverse Events and Treatment Interruption in Tuberculosis Patients With and Without HIV Co-infection. *Thorax.* 2006;61:791-4.
7. TQ Jacobs, A Ross. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic. *S Afr Fam Pr.* 2012;54(6):531-9.
8. Isaakidis P, Varghese B, Mansoor H, Cox HS, Ladomirska J, Saranchuk P, et al. Adverse Events among HIV / MDR-TB Co-Infected Patients Receiving Antiretroviral and Second Line Anti-TB Treatment in Mumbai, India. *PLoS ONE.* 2012;7(7).
9. Kadima JN, Mukanyangezi MF, Uwizye CB. Effectiveness and Safety of Concurrent Use of First-Line Antiretroviral and Antituberculous Drugs in Rwanda. *J Trop Med.* 2014;2014:9 pages.
10. Ambreen K, Sharma R, Singh KP, Kumar S. Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity : A Review. *PLoS ONE.* 2014;5:423-437.
11. Bezu H, Seifu D, Yimer G, Mebrhatu T. Prevalence and Risk Factors of Adverse Drug Reactions Associated Multidrug Resistant Tuberculosis Treatments in Selected Treatment Centers in Addis Ababa Ethiopia. *J Tuberc Res.* 2014;(September):144-54.
12. Jong E, Conradie F, Berhanu R, et al. Consensus statement : Management of drug-induced liver injury in HIV-positive patients treated for TB. *S Afr J HIV Med.* 2013;14(3):113-9.
13. Bonnet M, Baudin E, Jani I V, Nunes E, Verhoustraten F, Calmy A, et al. Incidence of Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Impact on Patient Outcome. *PLoS ONE.* 2013;8(12):1-10.
14. Lorent N, Sebatunzi O, Mukeshimana G, Ende J Van den, Clerinx J. Incidence and Risk Factors of Serious Adverse Events during Antituberculous Treatment in Rwanda : A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE.* 2011;6(5):1-9.